

氏 名	しかの 野 なお と 鹿 野 直 人
学位(専攻分野)	博 士 (薬 学)
学 位 記 番 号	論 薬 博 第 724 号
学位授与の日付	平 成 17 年 1 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 題 目	腎臓の核医学機能診断のための放射性ヨウ素標識アミノ酸に関する基礎的研究
論文調査委員	(主 査) 教 授 佐 治 英 郎 教 授 赤 池 昭 紀 教 授 橋 田 充

論 文 内 容 の 要 旨

腎臓機能の局所的、定量的な評価ができる核医学診断は腎疾患の早期診断、質的診断、治療方針の選択などに有効である。そこで、他の方法では難しい、急性腎不全の早期などに見られる潜在的尿細管機能障害の画像診断を可能とする核医学診断薬の開発が臨床分野で強く望まれている。ところで、腎臓において、アミノ酸は近位尿細管で再吸収されるが、腎不全時では、その再吸収が障害されること、また、その障害は組織学的変化や有機アニオンの分泌低下、尿細管性アシドーシスなどよりも早期に起こることが報告されている。また、Hartnup 病などの疾患は腎臓でのアミノ酸の再吸収障害が原因とされている。そこで、本研究では、腎臓核医学機能診断を目的とした放射性アミノ酸の開発を計画した。

放射性アミノ酸の開発にあたり、放射性核種としては、核医学画像診断に優れた物理的性質を有し、最近の放射化学的研究の急速な進展により商業ベースでの供給が可能となった ^{123}I を選択した。さらに ^{123}I の半減期 (13.2時間) に対応する短時間内での標識体の合成、体内での脱ヨウ素化に対する安定性などを考慮して、L-tyrosine の α 炭素にメチル基、フェノール基の3位に ^{123}I を導入した 3- ^{123}I -iodo- α -methyl-L-tyrosine (IMT) および L-*meta*-tyrosine のフェノール基の4位に ^{123}I を導入した 4- ^{123}I -iodo-L-*meta*-tyrosine (4-I-*mTyr*) を設計した。なお、基礎的な検討には ^{123}I よりも半減期の長い ^{125}I を用いることとした。

$^{123/125}\text{I}$ -IMT, 4- $^{123/125}\text{I}$ -*mTyr* は、それぞれ α -methyl-L-tyrosine, L-*meta*-tyrosine を酸化剤クロロミン T の存在下、 $\text{Na}^{123/125}\text{I}$ と反応させることにより放射化学的収率70%以上で得られた。

^{125}I -IMT, 4- ^{125}I -*mTyr* をマウスに静注し、体内分布を調べたところ、どちらの化合物においても I^- が高く集積する胃への放射能分布は認められず、また大半が未変化体のまま尿排泄されることから体内では脱ヨウ素化に対して安定であること、また、 ^{125}I -IMT は 4- ^{125}I -*mTyr* よりも腎臓に約 5 倍、腎血流測定剤 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -mercaptoacetylglycylglycylglycine (MAG3) よりも約 2 倍高く集積することを認めた。さらに、 ^{125}I -IMT をマウスに投与し、全身オートラジオグラフィを行ったところ腎皮質に高く集積し、かつ核医学イメージングの指標となる、高い腎臓と周辺組織の放射能集積比が得られた。

そこでさらに、 ^{125}I -IMT の腎集積に対するアミノ酸輸送系の関与について検討した。まず、正常ヒト近位尿細管上皮細胞 (RPTEC) を用いて、 ^{125}I -IMT の取込みを調べた結果、 ^{125}I -IMT は RPTEC に高く取り込まれること、また、その取込みはナトリウム存在下で 2-aminobicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid (BCH) により阻害されたことから、RPTEC への取込みにナトリウム依存性のアミノ酸輸送系 B^0 が関与することが示された。 B^0 は近位尿細管細胞の刷子縁膜に存在することが報告されていることから、 ^{125}I -IMT の管腔側から近位尿細管細胞への再吸収には B^0 による取込みが関与することが示唆された。さらに、基底膜での ^{125}I -IMT 膜輸送について検討するため、近年クローニングされた中性アミノ酸輸送系を代表する 2 種類のトランスポータ human L-type amino acid transporter 1 (hLAT1) およびそのアイソフォームである hLAT2 をアフリカツメガエル卵母細胞に発現させて、 ^{125}I -IMT の取り込みを調べた。その結果、 ^{125}I -IMT は hLAT1 発現細胞には高く取り込まれたが、hLAT2 発現細胞には有意な取込みは示さないことを認め、 ^{125}I -IMT の基底膜での膜輸送には主に hLAT1 が関与していることが示唆された。

さらに、臨床画像診断への応用性を検討するために、 ^{123}I -IMT をイヌに投与し、その放射能の分布をシングルフォトン断層撮像装置 (SPECT) で調べた結果、投与後60分以上にわたって腎への高い放射能集積が観察され、腎皮質の明瞭な断層像を得た。以上の結果から、 ^{123}I -IMT はアミノ酸輸送を評価することにより、腎臓機能の核医学診断、特に尿細管の機能診断に有効な性質を有することを見出した。

以上、本研究は、近位尿細管でのアミノ酸輸送機能を標的とする新しい腎臓核医学機能診断用放射性医薬品の開発の可能性を示したものであり、今後の腎臓疾患の質的診断、早期診断法の開発に有益な情報を与えるものと期待される。

論文審査の結果の要旨

腎臓機能の局所的、定量的な評価ができる核医学診断は腎疾患の早期診断、質的診断、治療方針の選択などに有効であることから、最近、この分野において、他の診断方法では難しい、急性腎不全の早期などに見られる潜在的尿細管機能障害の核医学診断法の開発が強く望まれている。このような背景のもと、本論文は、腎不全時にはアミノ酸の腎臓近位尿細管での再吸収が障害されること、また、その障害は組織学的変化などよりも早期に起こることに着目して、腎臓核医学機能診断を目的とした放射性アミノ酸の開発を行い、その有効性を評価したものである。

まず、著者は、放射性アミノ酸の標識用核種として核医学画像診断に優れた物理的性質を有する ^{123}I を選択し、 ^{123}I の半減期 (13.2時間) に相応する短時間内での標識体の合成、体内での脱ヨウ素化に対する安定性などを考慮して、L-tyrosine の α 炭素にメチル基、フェノール基の3位に ^{123}I を導入した 3- ^{123}I iodo- α -methyl-L-tyrosine (IMT) および L-meta-tyrosine のフェノール基の4位に ^{123}I を導入した 4- ^{123}I iodo-L-meta-tyrosine (4-I-*mTyr*) を設計、合成した。なお、基礎的な検討には ^{123}I よりも半減期の長い ^{125}I を用いた。

^{125}I -IMT、4- ^{125}I -*mTyr* をマウスに静注し、体内分布を調べたところ、両化合物とも I^- が高く集積する胃への放射能分布は認められず、また大部分が未変化体のまま尿排泄されたことから体内では脱ヨウ素化に対して安定であること、また、 ^{125}I -IMT は 4- ^{125}I -*mTyr* よりも腎臓に約5倍高く集積することを認めた。さらに、 ^{125}I -IMT をマウスに投与し、全身オートラジオグラフィを行ったところ腎皮質に高く集積し、かつ核医学イメージングの指標となる、高い腎臓と周辺組織の放射能集積比が得られることを見出した。

そこでさらに、 ^{125}I -IMT の腎集積に対するアミノ酸輸送系の関与について培養細胞を用いて検討した。まず、正常ヒト近位尿細管上皮細胞 (RPTEC) を用いて ^{125}I -IMT の取込みを調べた結果、近位尿細管細胞の刷子縁膜に存在するアミノ酸輸送系 B^0 の阻害剤 2-aminobicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid (BCH) によってその取り込みが阻害されたことから、 ^{125}I -IMT の管腔側から近位尿細管細胞への再吸収には B^0 が関与していることを認めた。さらに、基底膜での ^{125}I -IMT 膜輸送について検討するために、中性アミノ酸輸送系のトランスポーター human L-type amino acid transporter 1 (hLAT1) および hLAT2 を発現させたアフリカツメガエル卵母細胞を用いて取り込みを調べた結果、 ^{125}I -IMT は hLAT1 発現細胞に特異的に取り込まれたことから、 ^{125}I -IMT の基底膜での膜輸送には hLAT1 が関与していることを認めた。

さらに、臨床画像診断への応用性を検討するために、 ^{123}I -IMT をイヌに投与し、その放射能の分布をシングルフォトン断層撮像装置で調べた結果、投与後60分以上にわたって腎への高い放射能集積が観察され、腎皮質の明瞭な断層像を得た。以上の結果から、 ^{123}I -IMT はアミノ酸輸送を評価することにより、腎臓機能の核医学診断、特に近位尿細管の機能診断に有効な性質を有することを見出した。

以上、本論文は、近位尿細管でのアミノ酸輸送機能を標的とする新しい腎臓核医学機能診断用放射性医薬品の開発の可能性を示したものであり、今後の腎臓疾患の質的診断、早期診断法の開発に有益な情報を与えるものと評価される。

よって、本論文は博士 (薬学) の論文として価値あるものと認める。

更に、平成16年11月29日論文内容とそれに関連した口答試問を行った結果合格と認めた。